

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Demam memiliki peranan yang cukup besar terhadap penyakit dan kematian yang dialami oleh anak-anak di dunia. Menurut (Arifuddin, 2016) dalam beberapa dekade diperkirakan bahwa di seluruh dunia 12 juta anak mati setiap tahunnya akibat penyakit dan malnutrisi, gejala awalnya yang paling sering adalah demam.

Demam ialah gejala dari suatu penyakit dimana temperatur tubuh naik di atas 37°C (Saktriani, Pangaribuan dan Rahayu, 2016). Suhu adalah hasil produksi metabolisme tubuh yang diperlukan untuk kelancaran aliran darah dan menjaga agar reaksi kimia tubuh dapat berjalan dengan baik. Suhu tubuh diatur oleh suatu mekanisme yang menyangkut susunan saraf, biokimia, dan hormonal. Suhu di dalam hipotalamus sekitar 36°C - 37°C dan suhu dipertahankan dengan menjaga keseimbangan dengan pembentukan atau pelepasan panas. Hipotalamus posterior ialah pusat pengatur yang bertugas meningkatkan produksi panas. Hipotalamus anterior adalah pusat pengatur pengeluaran panas. Apabila suhu luar tubuh lebih rendah maka pengeluaran panas akan diturunkan dengan cara vasokonstriksi di pembuluh darah kulit dan mengurangi produksi keringat. Apabila suhu tubuh luar lebih tinggi maka pengeluaran panas ditingkatkan dengan cara vasodilatasi (Pediatri, 2000).

Demam merupakan perubahan suhu tubuh yang meningkat disebabkan oleh infeksi, substrat pirogen dan imunisasi. Peningkatan suhu tubuh dalam keadaan patologi dapat diawali dengan pelepasan sitokin yaitu interleukin-1 (IL-1), interleukin-6 (IL-6) dan *Tumor Necrosis Factor (TNF)*

yang diproduksi oleh limfosit dan mampu memicu pelepasan prostaglandin yang berlebihan di daerah peroptik hipotalamus. Pada suhu diatas normal, biasanya limfosit menjadi lebih aktif (Anggraeny dan Pramitaningastuti, 2016).

Pada saat terjadi demam sistem pertahanan tubuh manusia yang berupa sel-sel leukosit akan memberikan respon yang diakibatkan oleh benda asing yang masuk ke dalam tubuh, seperti virus, bakteri patogen, zat kimia dan parasit kemudian terjadilah demam. Sel leukosit terdiri dari monosit, limfosit, basofil, eosinofil, dan neutrofil. Neutrofil merupakan leukosit pertama yang menjangkau daerah inflamasi dan mengawali pertahanan *host* melawan patogen (Kumar, Cotran dan Robbins, 2007). Neutrofil juga merupakan mekanisme pertahanan tubuh pertama apabila ada jaringan tubuh yang rusak atau ada benda asing yang masuk dalam tubuh. Sel-sel ini berikatan erat dengan pengaktifan antibodi (immunoglobulin) dan sistem komplemen. Aktivasi neutrofil juga berperan untuk melawan infeksi bersama monosit dan makrofag lewat fagositosis dan mikroorganisme (Langdon, Lee and Binns, 2009).

Neutrofil merupakan salah satu jenis sel darah putih penanda inflamasi atau peradangan. Neutrofil akan bekerja ketika terdapat sinyal dari hormon sitokin yang menunjukkan lokasi terjadinya inflamasi dalam tubuh. Meningkatnya produksi sel darah putih akan menyebabkan neutrofil darah tepi meningkat hingga melebihi batas normal nilai presentase neutrofil yaitu berkisar antara 50% hingga 70% dari leukosit (Lestaringrum, Karwur dan Martosupono, 2012)

Daun pepaya (*Carica papaya L.*) mengandung alkaloid karpainin, karpain, pseudokarpain, vitamin C dan E, kolin, dan karposid. Daun pepaya mengandung suatu glukosinolat yang disebut benzil isotiosianat. Daun

pepaya juga mengandung mineral seperti kalium, kalsium, magnesium, tembaga, zat besi, zink, dan mangan. Selain itu, daun pepaya mengandung senyawa alkaloid karpain, karikaksantin, violaksantin, papain, saponin, flavonoid, dan tannin (Milind dan Gurdita, 2011). Berdasarkan hasil penelitian Alyas *et al.*(2020), hasil uji efek antipiretik ekstrak daun pepaya pada tikus Wistar yang diamati selama 120 menit, dapat disimpulkan bahwa ekstrak daun pepaya dengan dosis 400mg/kg BB dapat memberikan efek antipiretik pada tikus Wistar.

Pada sediaan *patch* penambahan *enhancer* bertujuan untuk meningkatkan permeabilitas dari bahan aktif ke dalam kulit. *Enhancer* juga dapat meningkatkan penyerapan obat dalam kulit berinteraksi dengan jaringan yang lain untuk menurunkan membran *barier* tanpa merusak jaringan lain, selain itu *enhancer* juga berfungsi untuk meningkatkan kelarutan dari bahan aktif (Karande and Mitragotri, 2009). Bahan lain yang diperlukan dalam formulasi sediaan topikal *patch* adalah *penetration enhancer* yang merupakan zat untuk memfasilitasi penetrasi melalui kulit dengan cara mengurangi permeabilitas kulit agar obat dapat berpenetrasi hingga menembus lapisan stratum korneum menuju ke lokasi target. *Enhancer* yang digunakan sebaiknya tidak memiliki efek farmakologi, tidak toksik, tidak menyebabkan iritasi atau alergi, bekerja cepat, dan tidak berwarna. Salah satu bahan yang dapat digunakan adalah *Tween-80*. *Tween-80* adalah surfaktan non ionik yang bersifat sebagai penambah penetrasi kulit dan meningkatkan penetrasi ke dalam kulit dengan cara meningkatkan fluiditas lipid epidermis, mengekstraksi dan melarutkan komponen lemak. Selain itu mekanisme tambahan untuk peningkatan penetrasi kulit oleh *Tween-80* adalah berpenetrasi melalui jalur interseluler pada kulit yang diikuti oleh pengikatan dan interaksi dengan filamen keratin sehingga dapat

menyebabkan gangguan pada korneosit yang merupakan sel penyusun dari stratum korneum (Pandey *et al.*, 2014).

Sediaan *patch* terdiri dari dua lapisan, dimana lapisan utama mengandung polimer adhesif dilapisi dengan lapisan pendukung (Koyi and Arsyad, 2013). Polimer mukoadhesif yang ideal, memiliki karakteristik tidak toksik dan tidak diabsorpsi pada saluran cerna, tidak menimbulkan iritasi, cocok jika digunakan setiap hari dan tidak menjadi penghalang untuk pelepasan obat (Vimal *et al.*, 2010). Golongan polimer yang memiliki sifat mukoadhesif salah satunya adalah polimer hidrofilik. Beberapa kelompok polimer hidrofilik dari polisakarida dan turunannya seperti *Hidroksi Propil Metil Selulosa* (HPMC) dapat digunakan dalam penghantaran mukoadhesif (Roy *et al.*, 2009). Pada penelitian ini sediaan *patch* menggunakan HPMC sebagai matriks polimer. HPMC merupakan polimer yang bersifat hidrofilik, yang memiliki kemampuan menyerap kelembaban yang tinggi, dimana penyerapan air dari polimer memiliki peranan penting pada tahap awal pelepasan obat dari sediaan, sehingga dapat menghantarkan pelepasan obat dengan baik. Pengaplikasian di dunia farmasi, HPMC sering dijadikan pilihan untuk formulasi sediaan topikal karena bersifat tidak toksik dan tidak mengiritasi (Rowe, Sheskey, and Owen, 2006).

Obat-obat yang digunakan untuk mengatasi demam antara lain parasetamol, asetosal, fenasetin, dan antipirin (Tjay & Rahardja, 2002). Parasetamol pada pemberian dosis terapi kadang timbul berupa peningkatan enzim hati di dalam darah tanpa disertai perubahan warna, keadaan ini bersifat *reversible* bila obat dihentikan. Parasetamol pada penggunaan dosis 3-4 gram/hari dapat menyebabkan terjadinya kerusakan hati (nekrosis hati), dan pada dosis 6 gram/hari akan mengakibatkan nekrosis hati yang bersifat tidak reversible (Tjay dan Rahardja, 2007). *Patch* merupakan bentuk sediaan yang terdiri dari polimer yang berlapis-lapis, yang terdiri dari obat dan

matriks polimer yang bertumpuk. *Patch* memiliki dua lapisan polimer yaitu lapisan dalam dan luar dimana pada lapisan luar ditahan oleh lapisan pendukung, sedangkan pada lapisan yang dalam polimer berfungsi untuk mengontrol pelepasan obat sekaligus sebagai perekat pada kulit. Sediaan *patch* transdermal memiliki banyak kelebihan diantaranya dapat mengurangi metabolisme efek lintas pertama di hati atau efek samping pada saluran cerna, obat dapat dilepaskan dalam jangka waktu lama dan berkelanjutan (Allen, 2013). Kelebihan sediaan *patch* yang tidak dimiliki sediaan lainnya adalah mudah dipakai dan dilepas sehingga mampu mencegah hilangnya air dari permukaan kulit yang dapat meningkatkan permeabilitas kulit (Barry, 2006).

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian di atas, maka rumusan masalahnya adalah:

1. Apakah sediaan *patch* topikal ekstrak etanol daun pepaya dengan *enhancer* Tween-80 dan matriks HPMC berpengaruh terhadap temperatur tubuh pada tikus putih galur Wistar yang mengalami demam ?
2. Apakah sediaan *patch* topikal ekstrak etanol daun pepaya dengan *enhancer* Tween-80 dan matriks HPMC berpengaruh terhadap jumlah neutrofil pada tikus putih galur Wistar yang mengalami demam ?

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah sebagai berikut :

1. Menganalisis sediaan *patch* topikal ekstrak etanol daun pepaya dengan *enhancer* Tween-80 dan matriks HPMC terhadap temperatur tubuh pada tikus putih galur Wistar yang mengalami demam.
2. Menganalisis sediaan *patch* topikal ekstrak etanol daun pepaya dengan *enhancer* Tween-80 dan matriks HPMC terhadap jumlah neutrofil pada tikus putih galur Wistar yang mengalami demam.

1.4 Hipotesa Penelitian

1. Sediaan *patch* ekstrak etanol daun pepaya dengan *enhancer* Tween-80 dan matriks HPMC dapat menurunkan temperatur tubuh pada tikus putih galur Wistar yang mengalami demam.
2. Sediaan *patch* ekstrak etanol daun pepaya dapat menurunkan jumlah neutrofil dalam darah tikus putih galur Wistar.

1.5 Manfaat penelitian

1. Menambahkan pengetahuan efektivitas *enhancer* Tween-80 dan matriks HPMC dalam sediaan *patch* ekstrak etanol daun pepaya mampu menurunkan temperatur dan jumlah neutrofil pada tikus putih galur Wistar.
2. Mengembangkan formulasi sediaan *patch* ekstrak etanol daun pepaya yang mampu memberikan efek antipiretik.